

# Oxetanes in drug discovery

**Doctoral Thesis****Author(s):**

Wuitschik, Georg

**Publication date:**

2008

**Permanent link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005697432>

**Rights / license:**

In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

Diss. ETH No. 17929

## **Oxetanes in Drug Discovery**

A dissertation submitted to the  
Swiss Federal Institute of Technology Zurich

for the degree of  
Doctor of Sciences

Presented by

Georg Wuitschik

Dipl. Chem. TU München  
born January 05 1980 in Bad Tölz, Germany  
Citizen of the Federal Republic of Germany

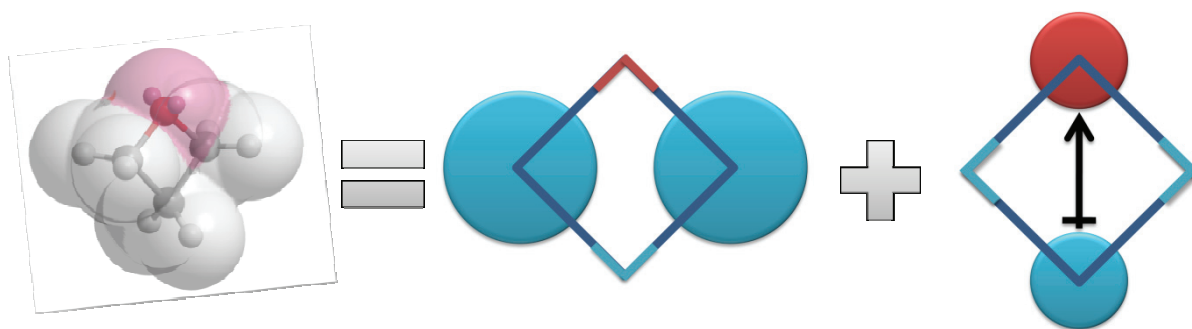
Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Erick M. Carreira, examiner  
Prof. Dr. François Diederich, co-examiner  
Prof. Dr. Klaus Müller, co-examiner

Zürich, 2008

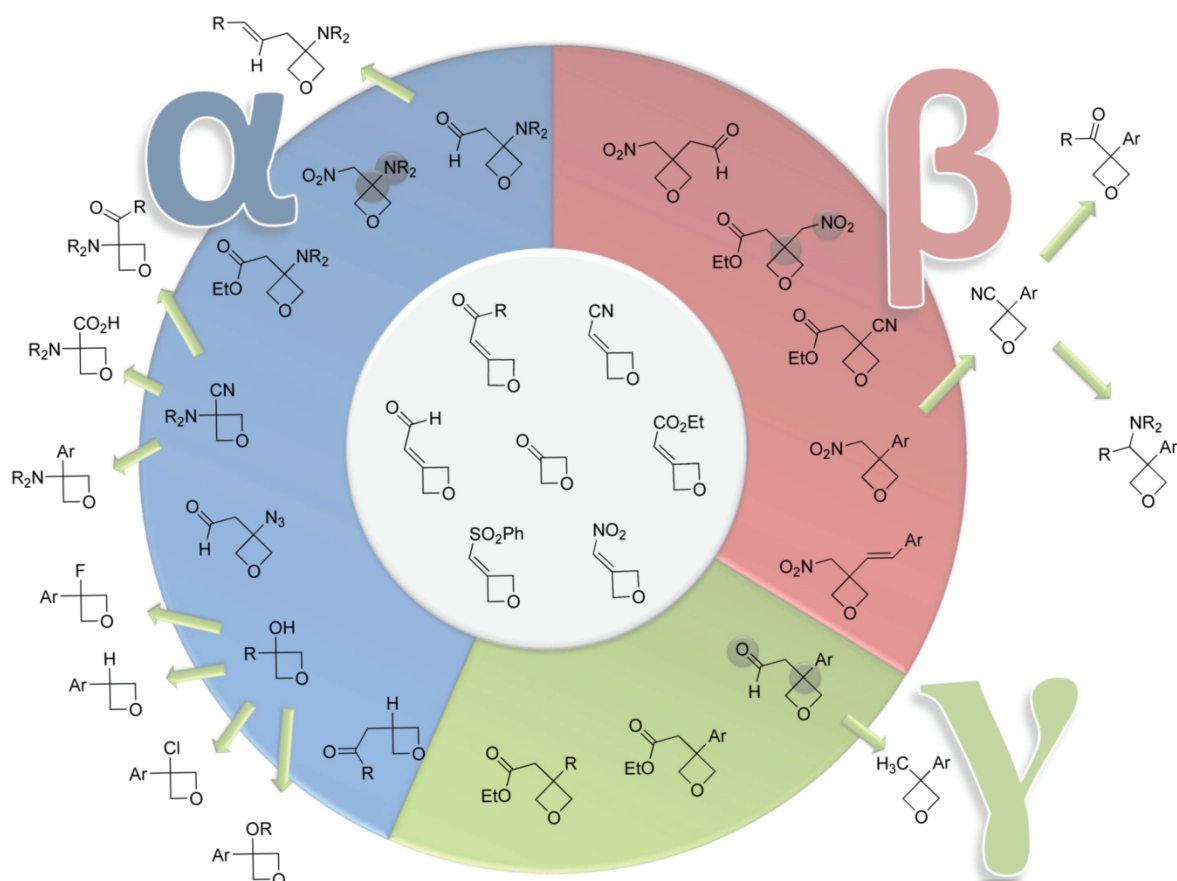
## Abstract

Many drug candidates that display *in vitro* activity also share undesired features such as high lipophilicity or metabolic liabilities that rule out their further development. In many cases, these problems can be traced back to the presence of certain functional groups that are known to have a detrimental influence on the solubility, chemical or metabolic stability of a given scaffold. We reasoned that oxetanes might be able to substitute some of these.

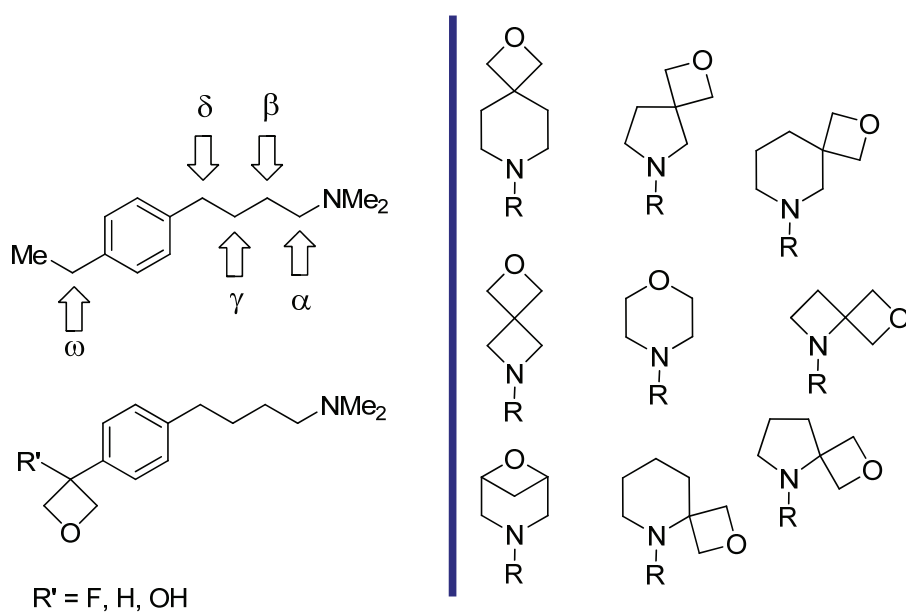


From a structural point of view, 3,3-disubstituted oxetanes can be described as a combination of steric bulk exhibited by its methylene groups and the polarity introduced by the ethereal oxygen. Therefore, an oxetane poses a more hydrophilic alternative to bulky functionalities such as *gem*-dimethyl groups. Molecules containing carbonyl groups in turn often display undesirable chemical reactivity at or in proximity to the carbonyl function. An oxetane, being less electrophilic and lacking the ability to stabilize adjacent negative charges can be an alternative. Furthermore, a class of spirocyclic oxetanes might be able to replace morpholine, an oft encountered heterocycle in medicinal chemistry by virtue of their structural and physicochemical similarity. Interestingly, neither of these potential applications of oxetanes had been investigated before, nor is there much precedence for their use in medicinal chemistry.

We reasoned that in order to be practically relevant, the oxetane motif had to be easily accessible in various structural contexts. A building block strategy was pursued to achieve this goal. Starting from oxetan-3-one, a wide range of oxetane-containing compounds could be made. This structural diversity is a result of the flexibility, inherent to the chemistry of oxetan-3-one and even more to the Michael acceptors derived from it.



These routes allowed us to prepare two distinct series of molecules in which the oxetane was embedded at different positions of the scaffold. The compounds shown below on the left were compared with their *gem*-dimethyl counterparts.



The members of the spirocyclic series on the right were in addition to that also matched with the respective carbonyl and morpholine analogues. The aqueous solubility, lipophilicity, metabolic stability and other parameters were measured then for all these compounds at F. Hoffmann-La Roche.

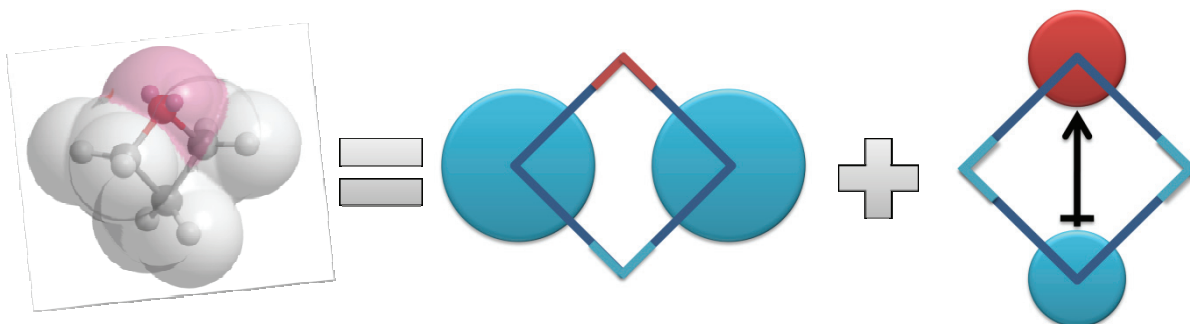
The results clearly show that the integration of an oxetane can have a dramatic influence on the physico- and biochemical properties of the underlying scaffold. When compared with their *gem*-dimethyl counterparts, oxetanes are less lipophilic, more soluble and in most cases also metabolically more stable. The replacement of a carbonyl group with an oxetane can lead to significant changes in the conformational preference, basicity, lipophilicity and metabolic stability of the underlying scaffold. This replacement seems to be attractive in situations where the carbonyl compound shows chemical or metabolic instability, undesirable reactivity or when a nonplanar conformation is desired. Some of the spirocyclic oxetanes seem to even exceed morpholine in their ability to solubilize a given scaffold while at the same time being less prone to metabolic degradation.

The results of this work have not only been successfully applied to various projects of F. Hoffmann-La Roche, but also by several other pharmaceutical companies. Taken together our data make a case for a more general use of this under-represented structural motif in drug discovery and beyond.

We are deeply indebted to F. Hoffmann-La Roche, Basel for its commitment to initiate and support this project.

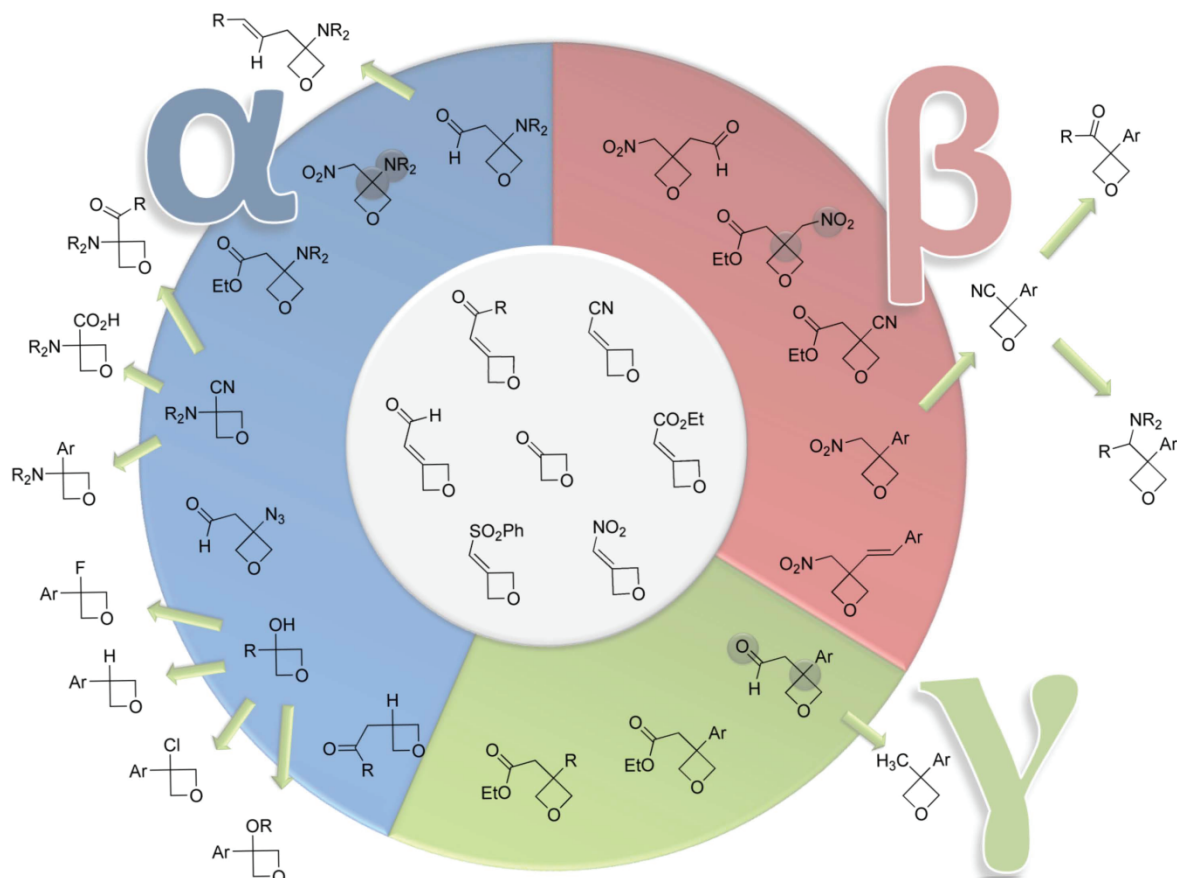
## Zusammenfassung

Viele Verbindungen, welche Aktivität *in vitro* zeigen, weisen Eigenschaften wie hohe Lipophilie oder metabolische Instabilität auf, die eine Weiterentwicklung unmöglich machen. In vielen Fällen lassen sich diese Probleme auf das Vorhandensein bestimmter funktioneller Gruppen zurückführen, deren abträglicher Einfluss auf die wässrige Löslichkeit und metabolische Stabilität bekannt ist. Oxetane könnten einige dieser Gruppen ersetzen.

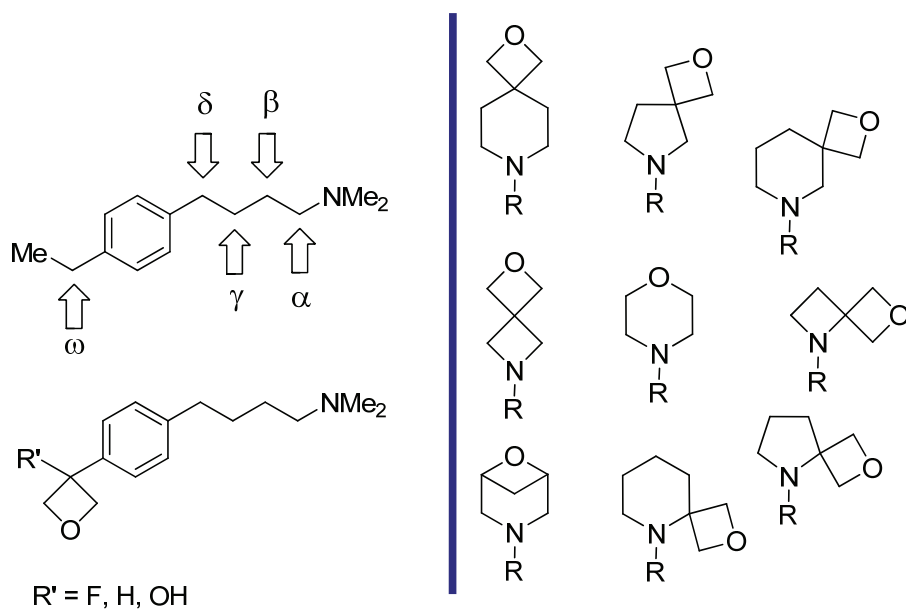


Aus Sicht ihrer Struktur, können 3,3-disubstituierte Oxetane beschrieben werden als eine Kombination des sterischen Anspruchs der beiden Methylengruppen und der Hydrophilie des polaren Ethersauerstoffs. Daher stellen Oxetane eine polare Alternative zu sterisch anspruchsvollen Funktionalitäten wie geminalen Dimethylgruppen dar. Im Gegensatz dazu besitzen Moleküle, die Carbonylgruppen enthalten oft eine unerwünschte chemische Reaktivität an oder um die Carbonylgruppe herum. Ein Oxetan vermeidet dies durch seine reduzierte Elektrophilie und durch das Fehlen jenes elektronenarmen  $\pi$ -Systems, durch welches benachbarte negative Ladungen stabilisiert würden. Darüberhinaus ist eine bestimmte Klasse spirozyklischer Oxetane aufgrund ähnlicher Struktur und Eigenschaften in der Lage, den in der Medizinalchemie oft verwendeten Baustein Morpholin zu ersetzen.

Um aber praktische Relevanz zu erlangen, müssen verschiedenste Oxetane synthetisch einfach zugänglich sein. Wir entschieden uns für eine Herangehensweise, in der Bausteine, welche bereits ein Oxetan enthalten mit einem Molekülgerüst verbunden und danach weiter funktionalisiert würden. Ausgehend von Oxetan-3-on konnte so eine breite Palette von Oxetanen dargestellt werden. Diese Vielfalt resultiert aus der Flexibilität der Chemie von Oxetan-3-on und mehr noch der der davon abgeleiteten Michaelakzeptoren.



Darauf aufbauend konnten wir zwei Klassen von Molekülen herstellen, in welchen der Einfluss von Oxetanen an verschiedenen Stellen des Molekülgerüsts studiert wurde. In der unten links gezeigten Klasse von Molekülen konnten die Eigenschaften des Oxetans mit jenen der geminalen Dimethylgruppe verglichen werden.



Die Spirozyklen rechts wiederum, ermöglichten zusätzlich noch den Vergleich mit den entsprechenden Carbonylanaloga und Morpholin. Für all diese Verbindungen wurden dann bei F. Hoffmann-La Roche Schlüsselparameter wie zum Beispiel wässrige Löslichkeit, Lipophilie, metabolische Stabilität bestimmt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen deutlich, dass die Integration eines Oxetans dramatische Auswirkungen auf die physiko- wie auch biochemischen Parameter des zugrundeliegenden Molekülgerüsts haben kann. Im Vergleich mit ihren geminalen Dimethylpendants sind Oxetane weniger lipophil, besser wasserlöslich und in den meisten Fällen auch metabolisch stabiler. Der Austausch einer Carbonylgruppe gegen ein Oxetan führt in der Regel zu signifikanten Änderungen der Konformation, der Basizität, der Lipophilie und der metabolischen Stabilität. Diese Substitution kommt infrage für Fälle, in denen die Carbonylverbindung instabil, oder wenn eine Änderung der Konformation erwünscht ist. Einige spirozyklische Oxetane andererseits, scheinen mehr noch als Morpholin in der Lage zu sein, die Wasserlöslichkeit einer Verbindung zu erhöhen bei gleichzeitig verringerter Anfälligkeit zu metabolischem Abbau.

Die Resultate dieser Arbeit wurden nicht nur in verschiedenen Projekten bei F. Hoffmann La-Roche, sondern auch von mehreren anderen Firmen erfolgreich angewandt. Unsere Ergebnisse legen den Grundstein für eine breitere Anwendung dieser unterrepräsentierten Substanzklasse in der Medizinalchemie und darüber hinaus.

Wir sind F. Hoffmann-La Roche, Basel für das grosse Engagement, das für Initiierung und vor allem die Durchführung dieses Projektes unerlässlich war zu grossem Dank verpflichtet.